

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MEDECINE

N° 61

ÉTUDE
SUR LES
VARIATIONS LEUCOCYTAIRES
DANS 5 CAS DE FIÈVRE TYPHOÏDE

TRAITÉS

PAR LE VACCIN DE BESREDKA

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 9 Mars 1921

PAR

Jean CHEMINAT

Né à Toulouse le 11 août 1895

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

{ DUCAMP professeur, *Président*.
LISBONNE, professeur.
LEENHARDT, agrégé.
MARGAROT, agrégé.

} *Assesseurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1921

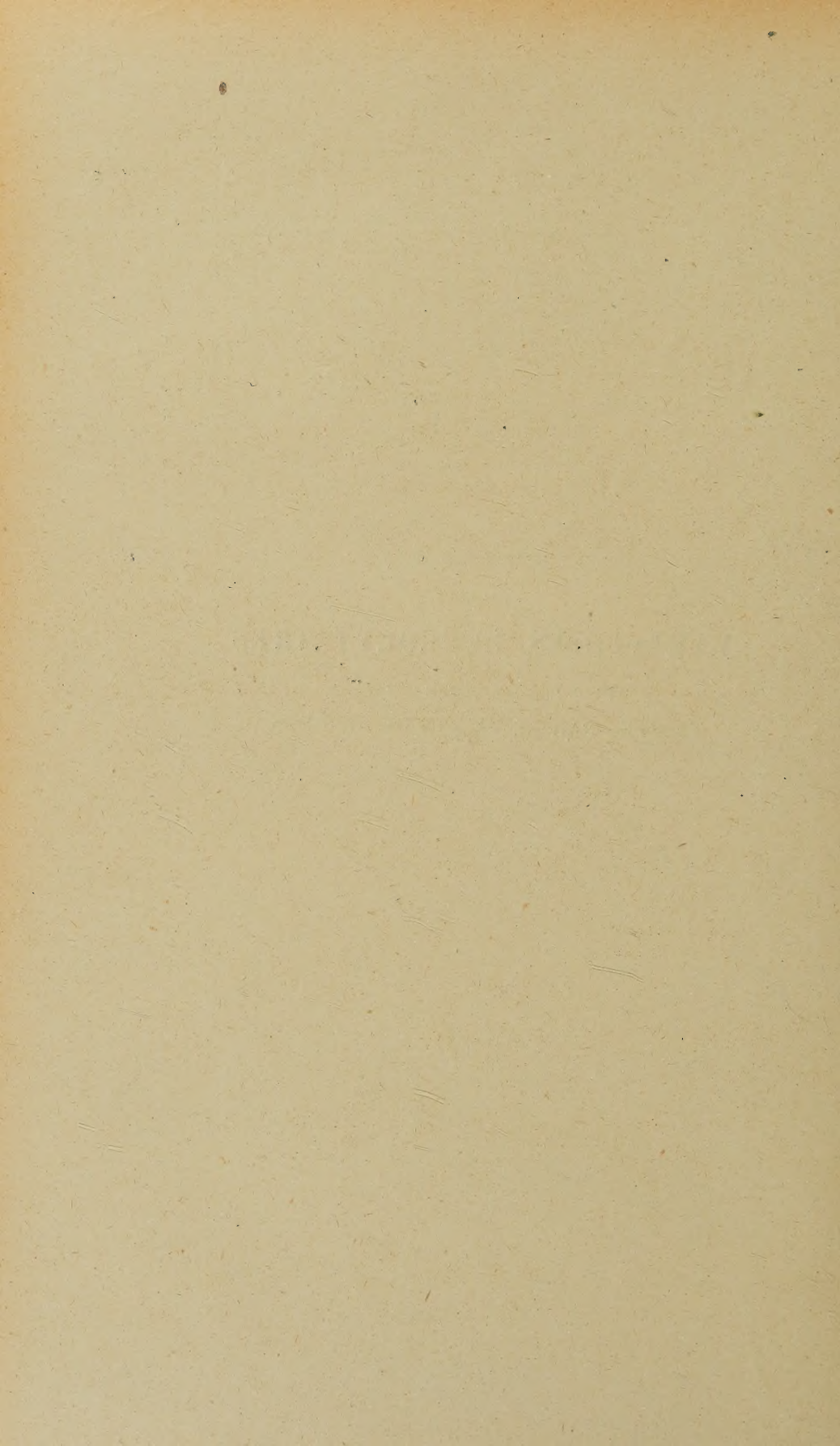
ETUDE

SUR LES

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES

DANS 5 CAS DE FIÈVRE TYPHOÏDE

TRAITÉS PAR LE VACCIN DE BESREDKA



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 61

ÉTUDE

SUR LES

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES

DANS 5 CAS DE FIÈVRE TYPHOÏDE

TRAITÉS

PAR LE VACCIN DE BESREDKA

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 9 Mars 1921

PAR

Jean CHEMINAT

Né à Toulouse le 11 août 1895

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	DUCAMP professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs</i>
		LISBONNE, professeur.		
		LEENHARDT, agrégé.		
		MARGAROT, agrégé.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1921



PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	HEDON.
Physique médicale	IMBERT.
Chimie biologique et médicale	DERRIEN, <i>doyen</i> .
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	MASSABUAU.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie interne	N...
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et toxicologie	N...
Clinique médicale	DUCAMP.
Clinique chirurgicale	VEDEL.
Clinique obstétricale	TEDENAT.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	FORGUE, <i>assesseur</i> .
Clinique ophtalmologique	VALLOIS.
Clinique des maladies des enfants	MAIRET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	TRUC.
Clinique gynécologique	BAUMEL.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	ESTOIR.
	DE ROUVILLE.
	MOURET.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS et RODET.

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique des maladies des voies urinaires	MM. JEANBRAU.
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	WATON.

Agrégés en exercice

	MM. LEENHARDT.		MM. RICHE.
	GAUSSEL.	Chirurgie	ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
Médecine	RIMBAUD.	Accouchements	DELMAS (P.)
	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE
Anatomie	DELMAS (J.)	Chimie	CABANNES.
Histologie	GRYNFELT	Physique	MESTREZAT
			PECH.

Examineurs de la thèse:

MM. DUCAMP, professeur, *président*.
LISBONNE, professeur.

MM. LEENHARDT, *agrégé*.
MARGAROT, *agrégé*.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
FÉLIX CHEMINAT
DOCTEUR EN DROIT

A MON ONCLE
MONSIEUR PAUL LARDON

En témoignage de ma profonde affection.

A MON BEAU-FRÈRE

J. CHEMINAT.

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA SOEUR

J. CHEMINAT.

A MON MAÎTRE
LE PROFESSEUR E. BOINET

AGRÉGÉ DES FACULTÉS

En témoignage de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAYAN

MÉDECIN DES HÔPITAUX

AU DOCTEUR F. PETIT

CHEF DE CLINIQUE

J. CHEMINAT.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCAMP
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEIS ET AMICIS

A MON JURY DE THÈSE

J. CHEMINAT.

AVANT-PROPOS

Notre vie d'étudiant se termine ; souvenons nous, un instant, des personnes qui ont favorisé notre travail et nous ont soutenu dans les heures difficiles.

Notre pensée ira, tout d'abord, à la mémoire de notre père bien aimé, ravi trop tôt à notre affection. Nos premiers pas dans l'étude ont été guidés par lui et nous gardons intact le souvenir de ses bons conseils.

Que notre oncle, M. Paul Lardon, reçoive ici le sincère remerciement de l'amitié qu'il nous a toujours témoignée.

Élevé dans la pratique hospitalière par notre maître, le professeur Boinet, nous nous sommes toujours efforcé de profiter de ses leçons si instructives ; il nous a donné le sujet de cette thèse et a facilité grandement notre travail.

Nous n'oublions pas, non plus, le professeur Payan, et notre excellent ami le docteur Fernand Pelil, à tous les deux merci des bons conseils qu'ils nous ont toujours donné.

Parmi nos camarades, nous voulons tout spécialement remercier le docteur Paul Vaudey et le docteur A. Bourdillon, des heures de travail passées ensemble.

Un seul manque, notre vieil ami, Louis Martin, mort au champ d'honneur, son souvenir ne s'effacera jamais de notre mémoire.

ÉTUDE

SUR LES

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES

DANS CINQ CAS DE FIEVRE TYPHOÏDE

TRAITÉS PAR LE VACCIN DE BESREDKA

INTRODUCTION

Nous avons étudié, dans ce travail, les variations produites par le vaccin sensibilisé de Besredka sur les globules blancs. Nous avons recherché quels étaient ses effets sur l'équilibre leucocytaire et sur la fragilité des globules blancs. Le tableau des différentes courbes réunies par nous, nous a permis de faire quelques remarques sur la lutte de l'organisme contre l'infection éberthienne, lutte si variable suivant l'individu considéré. Cependant, nous nous sommes aperçus que le processus général tendant vers la guérison présentait, dans les quelques cas que nous avons réunis ici, une évolution presque identique, sauf quelques variations que nous nous sommes efforcés d'expliquer par cette notion de

fragilité si bien mise en lumière par les travaux de MM. Mauriac, Cabouat et Moureau. Nous exposerons donc, au cours de ce travail : la thérapeutique et l'alimentation de nos malades, les variations leucocytaires qu'ils ont présenté, une étude de la fragilité des globules blancs et enfin un aperçu d'ensemble des phénomènes observés.

ALIMENTATION ET THÉRAPEUTIQUE

Il nous paraît indispensable d'indiquer ici quelles ont été l'alimentation et la thérapeutique générale des malades que nous avons observés. En effet, les travaux récents entrepris sur la fragilité leucocytaire, ont mis en lumière les multiples causes qui influent sur cette fragilité.

L'alimentation de nos malades est des plus réduites. Le seul aliment ingéré est le lait, à faible dose ; un quart à un litre de lait par jour. Le matin, les malades sont restés à jeun jusqu'à midi ; ce n'est qu'à partir de cette heure qu'ils sont alimentés, petit à petit, jusqu'au soir. Nous ne croyons que cette ingestion fractionnée de lait ait faussé nos résultats, car la phase digestive, se traduisant par de la leucopénie primitive puis hyperleucocytose, apparaît dans les heures suivantes. Au contraire, nous avons noté toujours une leucocytose abondante, due à l'injection de vaccin sensibilisé de Besredka. Dans deux cas (observations II et V), l'eau de Vichy a été ajoutée en dilution dans le lait.

Tous les malades que nous avons étudiés ont eu des injections sous cutanées d'huile camphrée : 2 centimètres cubes à 20 heures et de sulfate de spartéine : 1 centimètre cube, soit 0,05 grammes à la même heure. Le malade de l'observation 1 a eu en plus, du troisième au

septième jour, deux bains par jour à 28 degrés. Telle est, en résumé, l'alimentation et la thérapeutique générale employées chez nos malades. Quant à la médication spécifique à laquelle nous avons eu recours, nous avons choisi le vaccin sensibilisé de Besredka. Cette méthode de vaccination curative antityphoïdique est la même que celle employée, en 1914, par notre maître le professeur Boinet.

Nous rappellerons tout d'abord, que le vaccin sensibilisé a été préconisé et fabriqué par M. Besredka, de l'Institut Pasteur, en 1902. Fabriqué, au début, avec des bacilles morts, il est, à l'heure actuelle, préparé par l'Institut Pasteur, en se servant de cultures de bacilles d'Eberth vivants, sans peptone. Ces bacilles sont mis en contact avec du sérum de cheval immunisé contre la fièvre typhoïde. Ils sont ensuite lavés et mis en suspension dans le sérum physiologique. En fixant les anticorps du sérum du cheval immunisé, ces bacilles évitent la phase négative d'hypersensibilisation, qui suit l'inoculation des autres vaccins. Ceci est très appréciable en vaccinothérapie. Ce vaccin, ainsi préparé, contient un milliard de germes par centimètre cube et les bacilles restent vivants pendant trois mois. Avant de faire l'injection, il faut avoir la précaution d'agiter l'ampoule, pour désagglutiner les bacilles. Il s'est élevé quelques protestations contre la pratique des injections des bacilles vivants ; ils seraient la cause de passage des bacilles d'Eberth dans le sang. M. Metchnikoff et Besredka ont montré que les injections de vaccin sensibilisé n'avaient nullement cet inconvénient : les bacilles restent au lieu d'inoculation.

Le vaccin sensibilisé de Besredka a surtout été utilisé en vaccinothérapie. MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud

ont publié un rapport au Congrès de médecine de 1912. Ils injectent le vaccin à doses croissantes : 1, 2 et 3 milliards de bacilles, sans jamais dépasser 10 milliards en tout. Ils ont noté la diminution de la durée de la maladie, l'amélioration de l'état général et une diurèse abondante. M. Netter rapporte 24 cas sans décès, traités avec des doses faibles : 1 centimètre cube, puis $1/2$ centimètre cube à plusieurs reprises. M. Gauchery a réuni 25 cas avec un seul décès ; la durée moyenne de la maladie a été de 21 jours. M. le professeur Boinet, dans son travail publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, réunit 55 cas avec 7 décès ; il remarque une diminution de la durée de la maladie, une suppression des complications et pas de rechute ; il conclut, en recommandant d'agir d'une façon précoce, prudente et judicieuse : « il faut « tâter » son malade, surtout s'il rentre tardivement, en pleine évolution de la maladie ». Telles sont les raisons pour lesquelles nous avons continué la lutte antityphoïdique avec le vaccin sensibilisé de Besredka. Notre procédé de vaccination est le suivant : une première dose de $1/4$ de centimètre cube le premier jour ; le lendemain, un centimètre cube $1/2$ de vaccin ; enfin, le troisième jour, deux centimètres cubes. Après ces trois injections nous nous arrêtons, nos malades ont d'ailleurs présenté une chute thermique assez marquée. Dans deux cas seulement nous avons repris l'administration du vaccin, à la dose de deux centimètres cubes.

Telles sont les règles que nous avons suivies dans le traitement de ces cinq cas de fièvre typhoïde. Nous diviserons l'étude de ces malades en deux chapitres : l'un consacré aux phénomènes cliniques observés ; l'autre à la fragilité qu'ont présenté les globules blancs pendant le traitement, étude liée à celle de la leucocytose.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous avons déjà, dans le chapitre précédent, mentionné les résultats cliniques obtenus par les différents médecins qui ont pratiqué la vaccinothérapie avec le vaccin sensibilisé de Besredka. Nous allons, à notre tour, résumer l'étude clinique que nous avons faite chez ces malades. D'une façon générale, la baisse de la température se produit dès la première injection de vaccin, toutefois, ce n'est guère qu'au bout des trois jours, c'est-à-dire après les trois injections, donnant un total de 3 centimètres cubes $\frac{3}{4}$, que la courbe de la température baisse franchement. L'état général de nos malades ne s'est jamais aggravé ; au contraire, une sensation de bien-être s'est manifestée chez eux, même chez un de nos malades présentant des accidents méningés, qui était plus éveillé et chez qui la raideur de la nuque avait presque disparu. La diurèse fut abondante dès les premiers jours et durable, la durée de la maladie fut abrégée, la moyenne est de dix-sept jours pour les cinq malades.

Voici, d'ailleurs, les observations en détail :

OBSERVATION I. — B. A., 15 ans, pâtissier. Entré le cinquième jour de la maladie. Séro-diagnostic positif Eberth au 1/100. — A son arrivée, le malade présentait

des phénomènes méningés intenses : Signe de Kernig, attitude en chien de fusil, céphalée intense, prostration. Epistaxis abondant le jour de son entrée dans le service, en avait eu un la veille. A l'examen nous notons un foie augmenté de volume, une rate percevable sur trois travers de doigts, du gargouillement très net dans la fosse iliaque droite. La langue est rosée sur les bords, saburrale au centre, légères fulliginosités sur les gencives. Le malade n'a jamais déliré. Pas de signes pulmonaires ; au point de vue cardiaque, bruits normaux bien frappés, tachycardie, pouls à 125. La première injection est faite le sixième jour le matin : température, 39°0 ; le soir, température à 39°08. Pouls à 102 ; pas de signes particuliers du côté des organes. Injection de 0,05 cgr. de spartéine et 2 cc. d'huile camphrée. Le lendemain : Température 39°4, pouls 98, injection 1 cc. 1/2 ; le petit malade répond plus facilement à l'interrogatoire ; Kernig toujours intense ; le soir, température 40°. Pouls à 105 ; rien à signaler. Le troisième jour au matin, le malade est mieux. Température 38°4, il peut rester allongé dans son lit et ne se plaint plus guère de céphalée. Le soir, température 39°. L'état général est franchement meilleur. Le neuvième et dixième jour, rien à signaler. Le onzième jour, frisson léger le matin, le malade est abattu : Température 36°4 ; le soir, le malade est en sueur, prostration légère : Température 39°2 ; aucun signe de complications. Le lendemain matin, le malade est mieux. Température 36°6. Pouls 80, diurèse abondante, plus de sueurs. La rate est toujours percevable, le foie ne déborde plus les fausses côtes, Kernig toujours intense. Les douzième, treizième et dix-septième jours nous assistons à une nouvelle poussée d'oscillations de température ascendantes : 39° sans aucun

signe de complications, état général satisfaisant. Le dix-huitième jour nouvelle injection de 2 cc. de vaccin. Température le matin, 37°4 ; le soir, 39°2. Aucun changement à signaler. Le lendemain, dix-neuvième jour, la raideur de la nuque a diminué, plus de céphalée, le malade est très éveillé et répond bien aux questions que l'on lui pose. L'état général est nettement amélioré, diurèse abondante. Les jours suivants, le malade va de mieux en mieux ; plus de température, disparition de la raideur de la nuque et de la matité hépatique et splénique. En résumé, après les trois premières injections un mieux sensible s'était manifesté avec une véritable crise le onzième jour, puis légère rechute arrêtée par une quatrième injection qui assure définitivement la guérison.

OBSERVATION II. — P. A. 24 ans, entre le quatrième jour de sa maladie avec 40° 2 de température, Séro-positif. Signes évidents de dothiéntenterie. Matité splénique, gargouillement ; 3 injections de vaccin lui sont faites le cinquième, sixième et septième jour, la température tombe le huitième jour à 38°, ce jour-là éruption abondante de taches rosées. La température oscille du neuvième au treizième jour pour atteindre de nouveau 39° 5. Nouvelle injection de 2cc le quatorzième jour température maximum 38° 4 Le quinzième jour T° 40° 1, sueurs profuses, diurèse abondante, léger état d'abattement ; le lendemain T° 37 8 et les jours suivants la température revient à la normale, plus de phénomènes éberthiens, la malade est en voie de guérison.

OBSERVATION III. — V. B., 19 ans, entre à l'hôpital le cinquième jour ; température 40° 1. Séro-positif, léger gargouillement dans la fosse iliaque droite, rate percu-

table 3 travers de doigt, épistaxis, langue saburrale au centre, rosée sur les bord, céphalée intense, constipation. Les sixième, septième et huitième jour, 3 injections de vaccin, suivant la méthode habituelle. La température maxima est de 38° 7 le huitième jour. la céphalée a diminuée et le gargouillement aussi, aucun signe de complications. Le neuvième jour nous trouvons notre malade dans un état très satisfaisant, demandant même à manger, la température est, le soir, de 38° 7 et le lendemain elle tombe à 37° 4. Plus de céphalée, la rate n'est perceptible que sur 2 travers de doigt, émission d'urine abondante, pas de sueurs. Les jours suivants la température reste aux environs de 37° 2 maximum, plus de malaises et à l'heure actuelle, dix-huitième jour, la malade est complètement guérie et commence à s'alimenter. Cette forme de fièvre typhoïde assez bénigne a donc été enrayée rapidement par les injections au vaccin

OBSERVATION IV. — J. A. 25 ans, entre le deuxième jour après des phénomènes gastro-intestinaux douloureux, épistaxis léger, gargouillement, rate perceptible sur 3 travers de doigt. Le séro est positif, la température est de 39° 2. En présence de cette forme atténuée nous n'avons fait que deux injections une d'un quart, l'autre de 1cc 1/2. La température a atteint son maximum le quatrième jour au soir avec 39° 3, sans aucun accident, ni signe de complications. Le sixième jour, plus de signes douloureux du côté du tube digestif, la rate a diminuée de volume, la température de 37° 6. Au neuvième jour plus aucun signe net avec une température de 37° 2. L'infection éberthienne était arrêtée pour ne plus reparaitre.

OBSERVATION V. — R. J. 17 ans, verrier, entre à l'hôpital le septième jour de sa maladie avec une température de 40° 2, accusant de la céphalée, de l'anorexie et des épistaxis plusieurs fois répétés les jours précédents. Séro-positif. Hémoculture positive. Le traitement est institué le huitième jour. A ce moment, le malade présentait du gargouillement de la fosse iliaque droite, une rate percutable sur 4 travers de doigt, un foie dépassant le bord des fausses côtes, un état général déficient constipation opiniâtre, un cœur à 125 sans aucun signe fonctionnel ni organique. Il a été fait à ce malade, suivant le traitement habituel, 0,05 cg. de sparteine et 2 cc d'huile camphrée tous les soirs plus 2 enteroclyses matin et soir. Première injection de vaccin le huitième jour. Le lendemain un léger mieux se produit il est pratiqué une 2^e injection et le dixième jour une troisième. La température reste aux environs de 39° 8. Le onzième jour le malade est mieux, moins abattu, la température est de 39°. Les jours suivants la courbe descend en lysis en même temps que la rate et le foie diminuent de volume et que l'état général s'améliore. Tout traitement est cessé le vingtième jour, le malade allant bien et continuant sa guérison sans incident.

En résumé, de ces 5 malades nous pouvons faire deux groupes. Le premier (Observations I et II) nous montre deux malades, ayant une atteinte éberthienne grave, évoluant lentement vers la guérison et présentant une particularité importante : Tous les deux ont fait une poussée brusque de température après leurs injections de vaccin. Le malade de l'Observation I a fait cette poussée le onzième jour pour esquisser une légère rechute arrêtée par une nouvelle injection, celui de l'Observation

Il a fait une poussée semblable le lendemain de son injection aboutissant à la guérison. Nous verrons en étudiant la fragilité leucocytaire de ces malades combien ces deux poussées thermiques présentent de l'intérêt. Dans le deuxième groupe (Observations III, IV et V) nous voyons évoluer une fièvre typhoïde normale, sans complications, ni particularité. Notons, chose intéressante, que les deux malades du premier groupe n'étaient à Marseille que depuis peu de temps tandis que les trois autres malades sont dans la région depuis plusieurs années. Et maintenant que nous avons terminé l'étude clinique de ces malades, tâchons de chercher par quel procédé de défense leur organisme a lutté contre l'infection ; l'étude leucocytaire chez ces malades va nous donner une idée des diverses réactions qui se sont produites au cours de la maladie.

LEUCOCYTOSE ET FRAGILITÉ LEUCOCYTAIRE

L'étude des variations leucocytaires, dans la fièvre typhoïde, a été surtout faite par P. Courmont et Barbaroux. Ils ont fait une étude comparée de la leucocytose, de la courbe thermique, des phénomènes infectieux et du pouvoir agglutinant; ils concluent que cette formule leucocytaire n'est pas constante et que l'application diagnostique doit être réservée. Néanmoins il y a quelques faits à retenir; les fortes réactions thermiques s'accompagnent de leucopénie et schématiquement on peut dire que le premier stade est constitué par de la leucopénie avec polynucléose, puis une seconde phase à mononucléose, enfin une troisième avec retour de la polynucléose et retour à la normale. La formule leucocytaire de nos malades a été faite à l'hématimètre de Malassez avec pipette mélangeur de Potain. Nous avons compté les globules blancs dans les 100 carrés de l'hématimètre et c'est ce résultat que nous avons porté sur nos courbes; à noter que la dilution de sang sur laquelle nous avons opéré est 1/100. Avant de donner nos résultats, nous préférons donner un aperçu de la notion de fragilité globulaire car ces deux études marchent de pair et ne peuvent être discutées que réunies dans une même observation.

L'étude de l'activité et de la résistance du leucocyte

date d'une époque relativement récente. Les premiers travaux sur cette question sont dus à Botkine en 1894, il étudiait les altérations morphologiques des globules ; cette méthode était imparfaite et ce n'est qu'avec les travaux d'Achard en 1907 que nous avons un procédé permettant d'évaluer la résistance du leucocyte. Il emploie une solution hypotonique de chlorure de sodium et note les degrés d'altération des polynucléaires. Il note une résistance diminuée au cours de la maladie et augmentée pendant la convalescence. Fenillée a repris la méthode d'Achard chez les albuminuriques ; il remarque une résistance très abaissée. En 1913 MM. Carle et P. Mauriac inaugurent une méthode de recherche de la fragilité leucocytaire. Ils emploient une solution hypotonique anticoagulante laissent agir vingt minutes, centrifugent et examinent après coloration. La notation est nouvelle, ils font un pourcentage des formes détruites et reconnaissables, c'est bien l'évaluation de la fragilité du leucocyte. H. Secousse, dans sa thèse de Bordeaux, emploie cette méthode chez différents malades et trouve la fragilité augmentée dans la période d'état et diminuant au moment de la crise ; il en conclut que la fragilité est une fonction de défense de l'organisme. M. Condat en 1916 étudie la fragilité et arrive aux mêmes résultats que Secousse mais pour elle, la fragilité n'est qu'un effet de la leucocytolyse. M. Mauriac en 1915 ajoute une nouvelle notion à l'étude de la fragilité : La phase d'oscillation de défense. Il colore les globules blancs après diverses manipulations réduisant au minimum le traumatisme globulaire et fait un pourcentage des globules détruits et colorés d'avec les globules intacts et peu colorés. Il donne un indice calculé ainsi

$$\frac{\text{Leuco-résistants}}{\text{Leuco-fragiles}} = \text{Indice de résistance leucocytaire. Il}$$

conclut que : la fragilité n'est pas toujours une réaction de défense et que l'ascension de courbe de résistance suivie d'une chute brusque est un signe de défense de l'organisme c'est l'oscillation critique ou de défense.

Toutes ces méthodes que nous venons de passer en revue sont assez délicates ; les résultats sont satisfaisants, mais pour l'application pronostique il fallait des manipulations plus simples et des résultats plus précis.

MM. P. Mauriac et Cabouat (1918) ont trouvé une méthode hématimétrique très simple et très précise, adoptée par Moureau dans sa thèse de Bordeaux en 1919. C'est celle que nous avons prise pour les recherches vers lesquelles nous nous sommes dirigés.

Technique. — 1° La prise de sang se fait à la pulpe d'un doigt, après lavage à l'éther. Essuyer la première goutte.

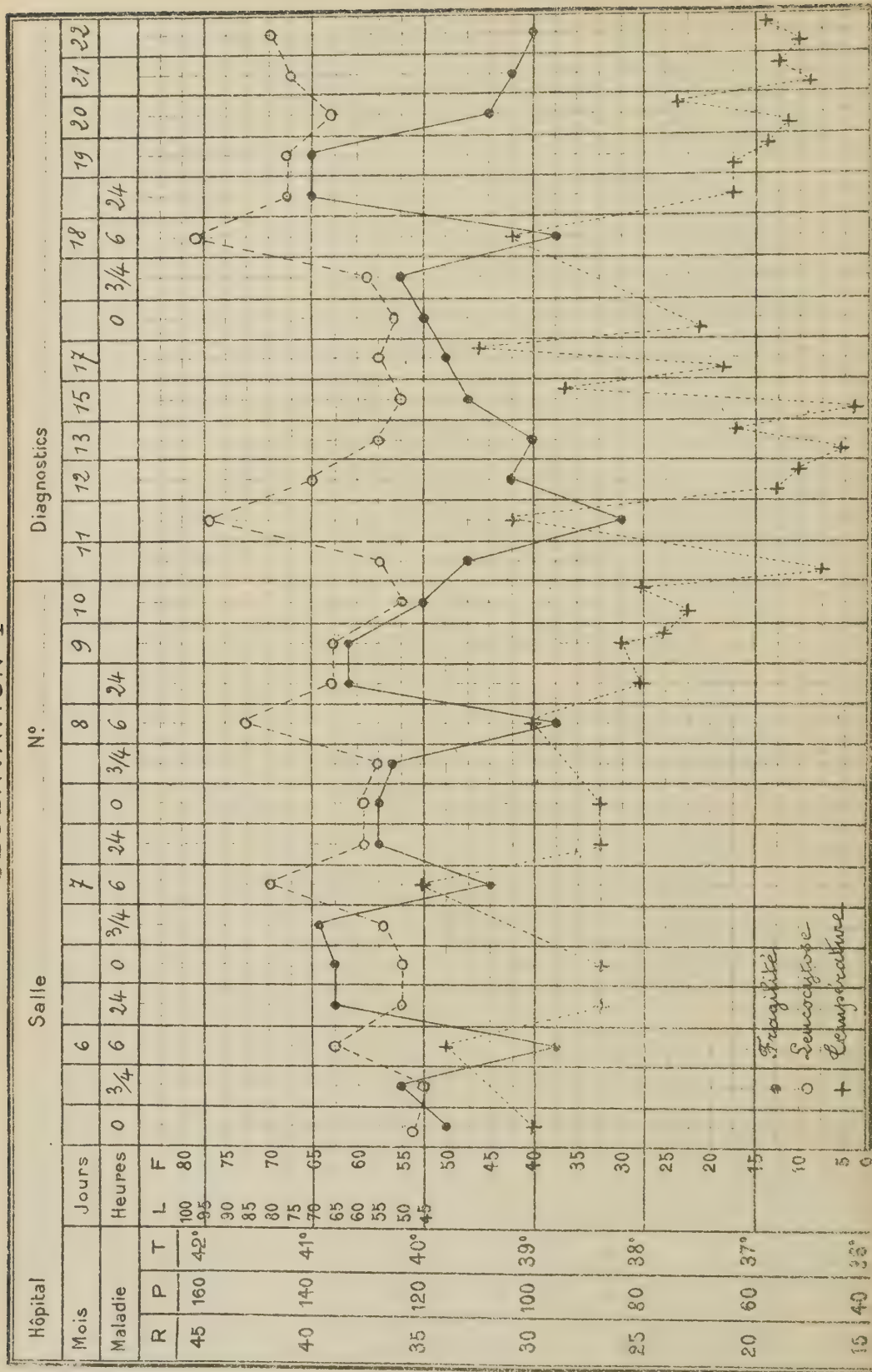
2° Puiser une goutte de sang jusqu'au trait 1 du mélangeur de Potain.

3° Aspirer immédiatement jusqu'au trait 101 le mélange suivant :

Bleu de méthylène. . . .	0 gr. 01
Citrate de soude	0 gr. 10
Chlorure de sodium	0 gr. 10
Eau distillée.	100 gr. 00

Le mélange est au 1/100. Agiter le mélangeur, noter l'heure et porter le mélange sur l'hématimètre de Malassez. Pour cela enlever la première goutte qui coule et prendre la deuxième. Placer sous le microscope (objectif 7, oculaire 4) et commencer à compter, au bout de 3 minutes, les leucocytes colorés ; puis faire une nou-

OBSERVATION I



velle numération au bout de 15 minutes. Nous avons l'indice de fragilité I, calculé d'après le rapport de l leucocytes colorés au bout de 3 minutes, et L leucocytes colorés au bout de 15 minutes. Nous avons donc : $I = l \times 100 : L$. Il faut aller assez vite pour les temps 2 et 3, Nous avons pris 3 minutes au lieu de 2, chiffre de Moureau, pour des raisons de commodité ; d'ailleurs les courbes entre 2 et 10 sont concordantes et nous ne croyons pas avoir, de ce fait, glissé une cause d'erreur dans les résultats. De plus, la solution de NaCl est à 0,10 au lieu de 0,05. Les prises de sang ont été faites : la première, avant l'injection ; la deuxième, 45 minutes après, pour vérifier s'il y a choc hémoclassique ; la troisième, 6 heures après, heure à laquelle la phase de maximum de résistance est généralement atteinte ; enfin, dernière prise de sang, 24 heures après la piqure. Tels sont les procédés que nous avons employés. Nous allons prendre les observations une par une et noter les variations obtenues.

OBSERVATION I. — La première injection de vaccin est faite le sixième jour, à 8 heures du matin ; nous notons avant l'injection : $I^3 = 49$.

Leucocytose = 4900

2 ^e prise de sang 3/4 h. après l'injection	7 ^e prise de sang 6 h. après
$I^3 = 56$ $L = 4600$	$I^3 = 46$ $L = 8000$
3 ^e prise de sang 6 h. après l'injection	8 ^e prise de sang 24 h. après
$I^3 = 38,2$ $L = 6500$	$I^3 = 63$ $L = 5800$
4 ^e prise de sang 24 h. après l'injection	9 ^e prise de sang avant la 3 ^e injection
$I^3 = 63$ $L = 5200$	$I^3 = 53$ $L = 5800$
5 ^e prise de sang avant la 2 ^e injection	10 ^e prise de sang 3/4 h. après l'injection
$I^3 = 63$ $L = 5200$	$I^3 = 57,2$ $L = 5600$
6 ^e prise de sang 3/4 h. après l'injection	11 ^e prise de sang 6 h. après l'injection
$I^3 = 64,2$ $L = 5400$	$I^3 = 38$ $L = 8500$

12 ^e prise de sang 24 h. après l'injection	I ³ = 62 L = 6500	20 ^e prise de sang avant l'injection	I ² = 53,1 L = 5400
13 ^e prise de sang le 10 ^e jour	I ³ = 53,2 L = 5200	21 ^e prise de sang 3/4 h. après	I ³ = 55 L = 5800
14 ^e prise de sang 11 ^e jour le matin	I ³ = 47,3 L = 5500	22 ^e prise de sang 6 h. après	I ³ = 38,5 L = 9600
15 ^e prise de sang 11 ^e jour le soir	I ³ = 29,4 L = 9200	23 ^e prise de sang 24 h. après	I ³ = 65,0 L = 7820
16 ^e prise de sang 12 ^e jour	I ³ = 43 L = 7000	24 ^e prise de sang le 20 ^e jour	I ³ = 44,9 L = 6600
17 ^e prise de sang 13 ^e jour	I ³ = 41,5 L = 5500	25 ^e prise de sang le 21 ^e jour	I ³ = 48,8 L = 7400
18 ^e prise de sang 15 ^e jour	I ³ = 43 L = 5200	26 ^e prise de sang le 22 ^e jour	I ³ = 40,9 L = 8000
19 ^e prise de sang 17 ^e jour	I ³ = 5,18 L = 5500		

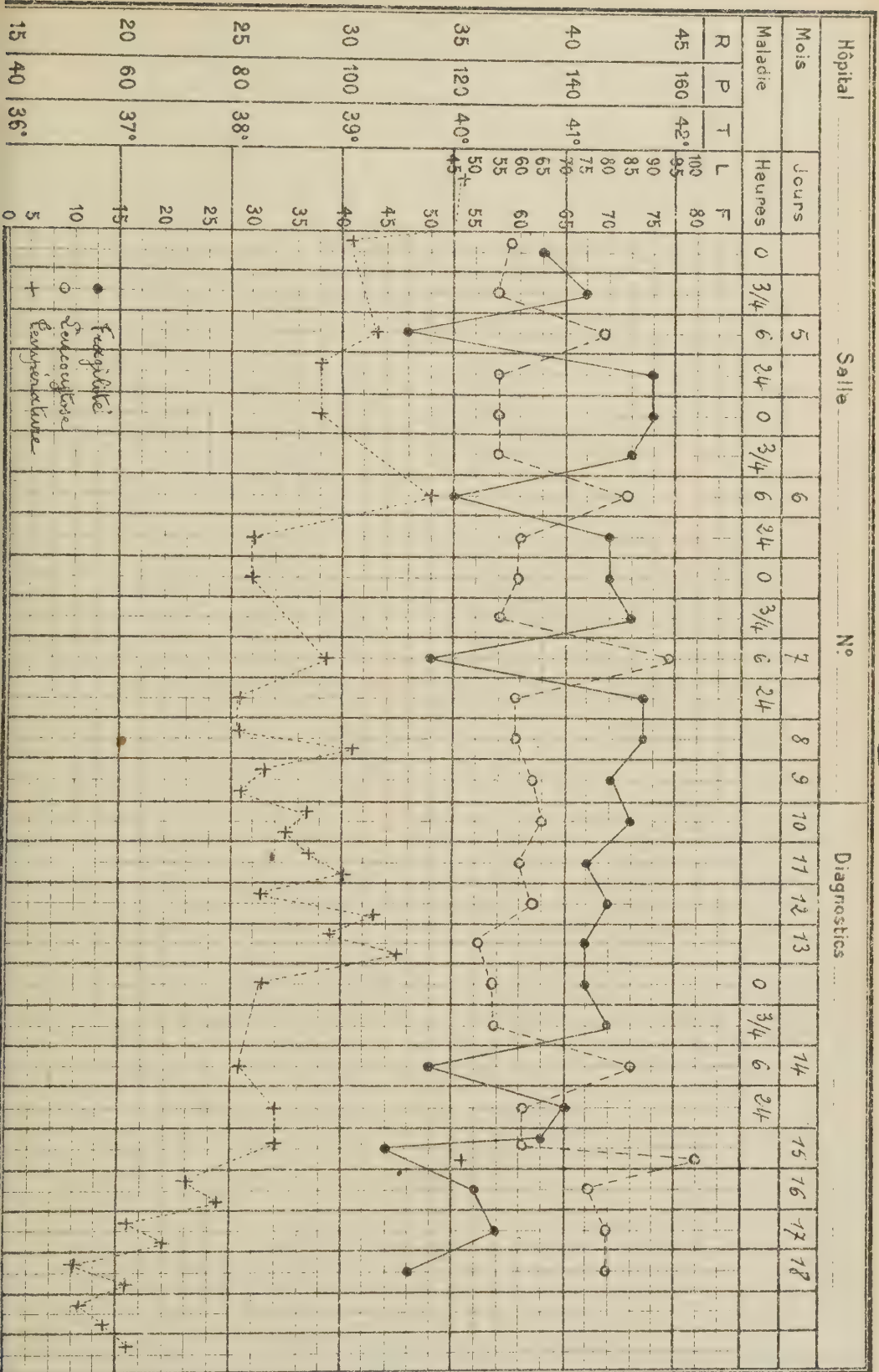
Résumé de cette observation : après chaque injection, le malade a présenté un abaissement brusque de sa fragilité et une hyperleucocytose sans grande trace de choc primitif. La fragilité est restée très haute, en général, pendant les trois injections ; la leucocytose a augmenté. Les jours suivants, la fragilité a diminué, mais la leucocytose aussi, il s'en est suivi une crise le onzième jour avec hypofragilité et hyperleucocytose. Puis, la fragilité a diminué de nouveau, ainsi que la leucocytose. Du quinzième jour au dix-huitième jour, la fragilité augmente, la leucocytose reste stationnaire. Nouvelle injection de vaccin, nouvelle chute de la fragilité avec hyperleucocytose et le vingt deuxième jour la leucocytose est franchement augmentée et la fragilité diminue. Donc :

Pendant les injections = Oscillation de défense + hyperleucocytose légère.

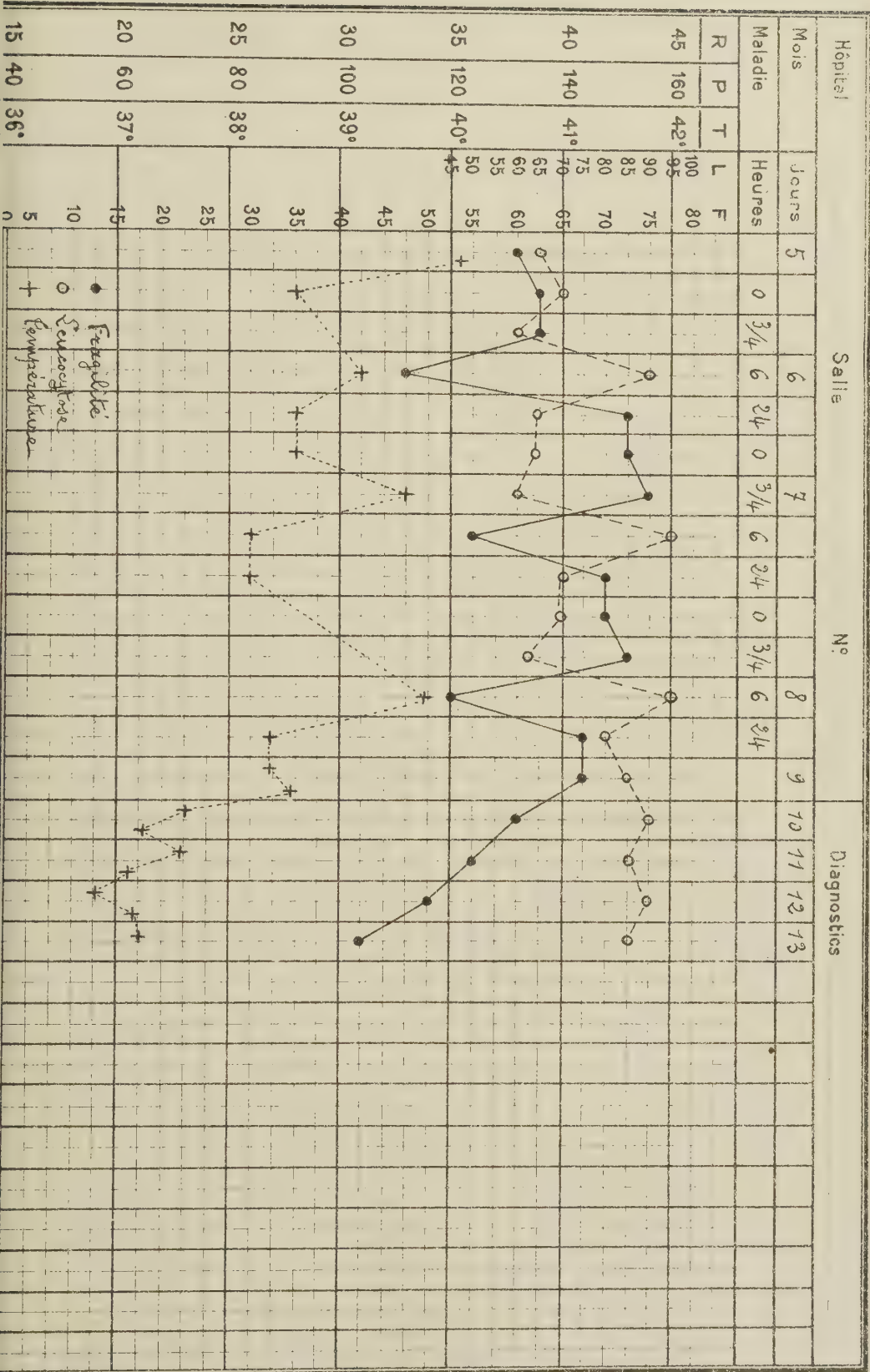
Pendant deux jours = Fragilité diminuée + leucocytose aussi.

Le onzième jour, crise = Fragilité augmentée + Hyperleucocytose.

OBSERVATION II



OBSERVATION III



Pendant cinq jours = Fragilité augmentée = Leucocytose stationnaire.

Nouvelle injection = Oscillation de défense = hyperleucocytose.

Enfin, guérison avec = Fragilité diminuée et hyperleucocytose.

OBSERVATION II. — Première injection de vaccin le cinquième jour de la maladie. Température, 40 degrés.

1 ^{re} prise de sang avant l'injection	14 ^e prise de sang le 10 ^e jour
I ³ = 63,2 L = 5700	I ³ = 42,6 L = 6500
2 ^e prise de sang 4/3 h. après	15 ^e prise de sang le 11 ^e jour
I ³ = 67,1 L = 5400	I ³ = 63 L = 6000
3 ^e prise de sang 6 h. après	16 ^e prise de sang le 12 ^e jour
I ³ = 47,3 L = 7900	I ³ = 70,2 L = 6200
4 ^e prise de sang 24 h. après	17 ^e prise de sang le 13 ^e jour
I ³ = 74,1 L = 5500	I ³ = 67 L = 5100
5 ^e prise de sang avant la 2 ^e injection	18 ^e prise de sang avant l'injection
I ³ = 74,1 L = 5500	I ³ = 70,3 L = 5400
6 ^e prise de sang 3/4 h. après	19 ^e prise de sang 3/4 h. après
I ³ = 73,8 L = 5500	I ³ = 69,8 L = 5600
7 ^e prise de sang 6 h. après	20 ^e prise de sang 6 h. après
I ³ = 53 L = 7900	I ³ = 50 L = 8600
8 ^e prise de sang 24 h. après	21 ^e prise de sang 24 h. après
I ³ = 69,4 L = 6000	I ³ = 65,4 L = 6100
9 ^e prise de sang avant la 3 ^e injection	22 ^e prise de sang le 15 ^e jour matin
I ³ = 69,4 L = 6000	I ³ = 63 L = 6000
10 ^e prise de sang 3/4 h. après	23 ^e prise de sang le 15 ^e jour soir
I ³ = 73,2 L = 5800	I ³ = 46,2 L = 9900
11 ^e prise de sang 6 h. après	24 ^e prise de sang le 16 ^e jour
I ³ = 51,2 L = 9100	I ³ = 54 L = 7500
12 ^e prise de sang 24 h. après	25 ^e prise de sang le 17 ^e jour
I ³ = 73,4 L = 5900	I ³ = 57 L = 8100
13 ^e prise de sang le 9 ^e jour	26 ^e prise de sang le 18 ^e jour
I ³ = 69,8 L = 6300	I ³ = 48 L = 8000

En résumé, nous avons :

Pendant les injections = Oscillations de défense — peu d'hyperleucocytose.

Pendant six jours = Fragilité grande = tendance à l'hyperleucocytose.

Nouvelle injection = Oscillation de défense — hyperleucocytose.

Le quinzième jour, crise = Hypofragilité — hyperleucocytose.

Enfin, guérison avec = Fragilité diminuée — hyperleucocytose.

OBSERVATION III. — Injections commencées le sixième jour de la maladie. Température, 40°2

1re prise de sang avant l'injection	9e prise de sang avant la 3e injection
I ³ = 63 L = 6400	I ³ = 70,4 L = 6400
2e prise de sang 3/4 h. après	10e prise de sang 3/4 h. après
I ³ = 63 L = 6000	I ³ = 73 L = 6300
3e prise de sang 6 h. après	11e prise de sang 6 h. après
I ³ = 47,9 L = 8900	I ³ = 53 L = 9700
4e prise de sang 24 h. après	12e prise de sang 24 h. après
I ³ = 73 L = 6500	I ³ = 67 L = 8100
5e prise de sang avant la 2e injection	13e prise de sang le 10e jour
I ³ = 73 L = 6500	I ³ = 61 L = 8800
6e prise de sang 3/4 h. après	14e prise de sang le 11e jour
I ³ = 74,9 L = 6000	I ³ = 56 L = 8500
7e prise de sang 6 h. après	15e prise de sang le 12e jour
I ³ = 57 L = 9400	I ³ = 53 L = 8900
8e prise de sang 24 h. après	16e prise de sang le 13e jour
I ³ = 70,4 L = 6400	I ³ = 44 L = 8500

En résumé, nous avons :

Pendant les injections = Oscillation de défense et hyperleucocytose.

Du neuvième au treizième jour = Diminution de la fragilité et hyperleucocytose.

OBSERVATION IV. — Fièvre typhoïde bénigne, injections le troisième jour de la maladie.

Hôpital

Salle Jeanne (3)

1re prise de sang avant l'injection

I³ = 53 L = 5800

2e prise de sang 3/4 h. après

I³ = 55 L = 5500

3e prise de sang 6 h. après

I³ = 41 L = 8000

4e prise de sang 24 h. après

I³ = 61 L = 6500

5e prise de sang avant l'injection

I³ = 61 L = 6500

6e prise de sang 3/4 h. après

I³ = 59 L = 6900

7e prise de sang 6 h. après

I³ = 39 L = 9200

8e prise de sang 24 h. après

I³ = 56 L = 8200

9e prise de sang le 6e jour

I³ = 58 L = 8500

10e prise de sang le 7e jour

I³ = 52 L = 9100

11e prise de sang le 8e jour

I³ = 53 L = 8600

12e prise de sang le 9e jour

I³ = 43 L = 9200

En résumé, nous avons les phases suivantes :

Pendant les injections = Oscillation de défense — hyperleucocytose.

Du deuxième au vingt deuxième jour = Diminution fragilité — hyperleucocytose,

OBSERVATION V. — Typhoïde au septième jour — trois injections de vaccin.

1re prise de sang avant l'injection

I³ = 53 L = 5700

2e prise de sang 3/4 h. après

I³ = 54 L = 5600

3e prise de sang 6 h. après

I³ = 37 L = 7400

4e prise de sang 24 h. après

I³ = 64 L = 5800

5e prise de sang avant l'injection

I³ = 64 L = 5800

6e prise de sang 3/4 h. après

I³ = 61 L = 5500

7e prise de sang 6 h. après

I³ = 40 L = 8100

8e prise de sang 24 heures après

I³ = 55 L = 6200

9e prise de sang avant l'injection

I³ = 55 L = 6200

10e prise de sang 3/4 h. après

I³ = 57 L = 5600

11e prise de sang 6 h. après

I³ = 36 L = 8700

12e prise de sang 24 h. après

I³ = 55 L = 6800

13e prise de sang le 12e jour

I³ = 53 L = 7000

14e prise de sang le 13e jour

I³ = 54 L = 6500

15e prise de sang le 16e jour

I³ = 48 L = 7900

16e prise de sang le 18e jour

I³ = 50 L = 8300

17e prise de sang le 20e jour

I³ = 46 L = 7600

18e prise de sang le 22e jour

I³ = 39 L = 8900

En résumé, nous avons les phases suivantes :

Pendant les injections = Oscillation de défense — hyperleucocytose.

Du onzième au vingt deuxième jour = Diminution fragilité — Hyperleucocytose.

Tels sont les résultats auxquels nous avons abouti pour ces cinq cas de fièvre typhoïde. Peut-on tirer quelques considérations générales de ces études ? Nous allons essayer de mettre en relief quelques réactions qui nous ont paru communes à tous ces malades.

OBSERVATION Y

[illegible]

ÉTUDE D'ENSEMBLE

De tous les phénomènes que nous venons d'observer, pouvons-nous nous faire une idée du processus général de lutte des globules blancs contre la maladie? Et d'abord, il y a un fait qui nous paraît acquis, c'est que, lorsque la guérison arrive, le nombre de globules blancs augmente et la fragilité diminue, ce fait peut se contrôler dans nos cinq observations. Pour en arriver à ce résultat, les variations leucocytaires n'ont pas été les mêmes chez tous nos malades. Nous croyons pouvoir faire deux groupes. Dans l'un, observations 1 et 2, nous trouvons une leucocytose basse avec une fragilité assez grande; la fièvre typhoïde fut sévère chez ces deux malades, les injections n'ont donné qu'une leucocytose faible et une fragilité peu diminuée. Chez le premier malade nous avons assisté à une véritable crise, sursaut de l'organisme contre l'infection ; mais il est probable que la virulence du bacille d'Eberth fut encore une fois victorieuse, car la fragilité a augmenté et la leucocyte est restée stationnaire, indice fort probable d'une insuffisance relative des réactions de défense. C'est pour cette raison qu'une nouvelle injection de vaccin fut faite qui nous donna une augmentation de la leucocytose et une diminution de la fragilité qui nous amena à la guérison. Le second malade, après les injections, nous a montré un mieux passager, puis l'or-

ganisme se défendit moins bien, la fragilité augmentant et la leucocytose diminuant, nous lui avons fait une nouvelle injection qui aboutit à une crise analogue à celle du malade de l'observation précédente, avec hypofragilité et hyperleucocytose. Cette crise fut victorieuse et le malade guérit avec une diminution de la fragilité et une leucocytose abondante. .

Ce qui nous frappe dans ces deux observations, c'est d'abord cette sorte de crise analogue à celle de la pneumonie, avec hyperleucocytose et fragilité diminuée pendant la crise. Chez le premier malade, elle se déclancha seule et n'aboutit pas à la guérison ; chez le deuxième, il semblerait que le vaccin en a été le promoteur ; elle fut victorieuse et aboutit à la guérison. Frappé de ce fait, nous avons recherché si d'autres courbes présentaient cette particularité et nous avons trouvé, dans le travail de notre maître, le professeur Boinet, paru dans les annales de l'Institut Pasteur, des courbes analogues. Une douzaine de cas nous ont présenté cette élévation thermique brusque avec guérison consécutive et, chose curieuse, cette oscillation brusque est apparue du septième au dixième jour après l'injection de vaccin sensibilisé de Besredka. Nous donnons cette particularité pour ce qu'elle vaut, elle mériterait d'être approfondie et surtout il faudrait en rechercher le mécanisme par des observations répétées. Pour les autres variations de la fragilité et de la leucocytose, il semblerait que nous avons obtenu là un véritable graphique de la lutte contre le baccille d'Eberth, chaque fois que l'organisme fut déficient, nous l'avons su ; chaque fois qu'il fut victorieux, nos courbes nous l'ont annoncé.

Le deuxième groupe de nos malades nous offre plus de simplicité dans l'étude des variations de la fragilité et

de la leucocytose. Sitôt après les trois injections de vaccin, la fragilité a franchement diminué et la leucocytose est devenue abondante. La guérison se fait sans incidents. Nous devons dire, d'ailleurs, que l'infection chez ces malades, fut moins marquée que chez les deux premiers. En résumé, l'action du vaccin sensibilisé de Besredka fut rapide et efficace chez tous nos malades, mais nous croyons pouvoir dire qu'il aurait fallu pousser les injections plus longtemps chez les deux premiers malades. Le vaccin aurait de plus une action favorisante sur la production de la défervescence à type pneumonique étudié par Jaccoud en 1885 et qui pour lui apparaît du seizième au dix-huitième jour ; chez nos malades elle fut plus précoce.

CONCLUSIONS

I. — Le vaccin sensibilisé de Besredka doit être injecté d'une façon précoce chez les typhiques.

II. — Il ne donne pas de choc hématique immédiatement après l'injection sous-cutanée.

III. — Le vaccin déclanche la phase d'oscillation de M. Mauriac, indice de lutte de l'organisme.

IV. — La fragilité n'est une réaction de défense de l'organisme qu'à la condition, d'être accompagnée de leucocytose abondante.

V. — Les propositions, formulées par M. Moureau dans sa thèse, se vérifient ici :

Hyperleucocytose — Fragilité diminuée = Bon pronostic.

Hyperleucocytose — Fragilité élevée = Infection grave.

Leucocytose stationnaire — Hyperfragilité = Insuffisance des réaction de l'organisme.

VI. — Il existe, parfois, chez les typhiques, une véritable crise hématique analogue à celle de la pneumonie et aboutissant à la guérison.

VII. — Par les méthodes simples, qui sont données par M. Mauriac, Cabouat et Moureau, nous pouvons

suivre pas à pas les progrès de l'infection, de la lutte de l'organisme, et par là-même nous pouvons instituer un traitement rationnel et fait toujours à propos.

Si nous pouvons, un jour, étudier à la fois, la fragilité, la leucocytose et ses formes, et surtout les variations humorales, tel que : agglutinines, précipitines, anticorps, nous pouvons arriver à nous faire une idée approchée, mais juste, de cette lutte incessante de l'organisme humain contre l'infection. Pouvons-nous faire une hypothèse sur la marche générale des réactions, en ce qui concerne le globule blanc ? Les recherches modernes nous le permettent.

Sitôt entré dans l'organisme l'agent infectieux produit une chute des globules blancs, cette destruction même rompant l'équilibre hématique, met en jeu les centres leucopoiétiques qui lancent en circulation des globules blancs jeunes et résistants qui se fragilisent et mettent en liberté leurs ferments. De là découle une proposition assez simple : il ne faut pas qu'il y ait déficience des centres leucopoiétiques, car les globules blancs ne seraient pas en assez grand nombre et mourraient sans avoir pu réagir contre l'infection et par là ne pourraient mettre de ferment en circulation. Si la proposition est simple le mécanisme de la mise en action de ces centres leucopoiétiques est plus difficile à apprécier.

Y a-t-il un état d'équilibre hématique vers lequel tend toujours et incessamment l'organisme ? Manoukine a mis en valeur le rôle du foie et de la rate, l'un fabriquant des antileucocytolisines, l'autre des leucocytolisines, la loi de l'équilibre leucocytaire peut s'expliquer par cette théorie : Après la destruction globulaire ou la diapédèse d'un germe infectieux, l'équilibre est rompu et le

foie fabrique des antileucocytolysines qui permettent aux globules blanc de rentrer indemnes dans la circulation ; en un mot leur permet de vivre et de sécréter leurs produits antixéniques, mais arrive un moment où le nombre des globules est trop grand, l'équilibre est rompu en sens inverse et la rate rentre en jeu et fabrique ces leucocytolysines d'où fragilité et mise en liberté des ferments leucocytaires ; cette dernière supposition est basée sur les intéressantes recherches de Mlle Condat qui a montré que la courbe du pouvoir leucolytique des sérums et celle de la fragilité marchent de pair avec cette restriction : que le pouvoir leucolytique apparaît un peu avant la fragilité. Cette hypothèse peut donc se soutenir et nous la formulons ici car elle paraît concorder avec la notion de fragilité et la courbe générale de la leucocytose dans la lutte de l'organisme contre l'agent infectieux. Enfin n'y aurait-il pas deux sortes de déficience leucocytaire : l'une par destruction du globule blanc, l'autre, par blocage de ce même globule ; n'y a-t-il pas, en effet des cas mort en hyperleucocytose et en hypoleucocytose ? Comme toutes les hypothèses, celle-ci demande à se vérifier, il faudrait avoir en main des méthodes simples et rapides, permettant d'évaluer les divers changements que présentent et les globules blancs et le sérum sanguin ; ces méthodes devront permettre de noter, en quantité et en qualité, les variations, alors peut-être, pourrons-nous nous faire une idée plus claire et plus précise du rôle des globules blancs dans l'organisme humain.

Au point de vue pratique, la courbe d'oscillation de défense peut-elle nous donner une indication thérapeutique ? Evidemment oui et voici la façon dont nous agirons ; (bien entendu nous ne voulons parler ici que

de la thérapeutique spécifique), une première injection, peu importante, pour déclancher l'oscillation de défense, puis une injection au moment où la fragilité est le plus diminuée et la leucoçytose la plus abondante. Ceci aurait pour avantage d'augmenter la durée de l'oscillation et par conséquent de la défense organique. Quels résultats obtient-on par cette méthode? De nos expériences en cours, nous pouvons déduire que, d'une façon générale, la maladie est fortement diminuée, que la température tombe brusquement après 2 ou 3 grandes oscillations thermiques, néanmoins nous n'avons pas réuni assez de courbes encore pour pouvoir nous faire une opinion impartiale sur cette nouvelle méthode de vaccination.

Disons, en terminant, que cette façon de voir peut s'appliquer aussi à la vaccination préventive, il y aurait lieu d'en faire l'expérience et de voir si l'immunité ne s'acquiert pas plus rapidement et plus sûrement.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Vitalité, résistance et activité leucocytaire dans les maladies. (novembre 1907, *Semaine Médicale*).
- ACHARD et FOIX. — Le pouvoir leuco-activant des humeurs. (*Compte rendu Société de Biologie*, t. LVV, p. 553, décembre 1908).
- Activité Leucocytaire. (*Compte rendu Société Biologie*, 28 novembre 1908).
- ACHARD et RAMOND. — Recherche de la résistance leucocytaire. (*Compte rendu Société Biologie*, t. LXVI, p. 110, 16 janvier 1909).
- ACHARD et FEUILLÉE. — Sur la résistance leucocytaire. (*Compte rendu Société Biologie*, 28 déc. 1907).
- Activité leucocytaire. (*Id.* 11 janvier 1908).
- Résistance et activité des leucocytes dans les épanchements pathologiques. (*Id.* 18 janv. 1908).
- AUDAIN (G.). — La leucocytose dans les infections. (*Presse Médicale* 1919 avril).
- ACHARD, RAMOND et FEUILLÉE. — Sur la résistance et l'activité leucocytaire. (*Compte rendu Société Biologie*, 11 juillet 1908).
- ACHARD et FOIX. — Recherche de l'activité leucocytaire au moyen des levures de muguet. (*Compte rendu Société Biologie*, 28 novembre 1908).

- ACHARD et FOIX. — Activité leucocytaire et évolution clinique. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 juil 1909).
- BROUARDEL et TOINOT. — Fièvre typhoïde, t. III, (*Traité de Médecine et de Thérapeutique*, Paris 1907).
- BOINET. — Traitement vaccinothérapique de la Fièvre typhoïde. (*Annales Institut Pasteur*, juin 1914).
- BRODIN et SAINT GIRONS. — Contribution à l'étude de la leucocytose digestive. (*Compte rendu Acad. Sciences*, 1918, p. 302-305).
- BOUCHARD et ROGER. — (*Traité de Pathologie générale*, Paris 1912).
- BEZANCON et LABBÉ. — Leucocytoses dans les maladies infectieuses. (*Presse Méd.*, novembre 1902).
- Valeur diagnostique des leucocytoses. (*Gaz. Hop.* N° 65 — 1903).
- Traité d'Hématologie. (Paris 1904, p. 630).
- BESREDKA. — L'état actuel de la question de la leucocytose. (*An. Inst. Pasteur*, 1897, p. 726).
- BORDET. — Les leucocytoses et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. (*An. Ins. Pasteur*, N° 6, juin 1895).
- CARLES et P. MAURIAC. — La fragilité leucocytaire dans les néphrites et dans les maladies infectieuses. (*J. Méd. Bordeaux*, 1913).
- CONDAT (Mlle). — Leucocytolyse et Fragilité leucocytaire. (*Th. Paris*, 1916).
- COURMONT. — Equilibre leucocytaire. (*Bul. Soc. Méd. Hop. Paris*, juillet 1901).
- CAMUS et PAGNIEZ. — Variations brusques du nombre des leucocytes en fonction de la pression artérielle (*Pr. Médicate*, 1910, 11 juin).
- CHURCHIL. — The Blood in the typhoid of children : a clinical study. (*The Boston Medical and Surgical Journal*, 1903, p. 692).

- CHASE (A.). — The value of Chemical Blood examinations in diagnosis, prognosis and traitement of some constitutional conditions. (*Med. Clinic. Am. Philadelphie*, 1919-1920 — 389).
- COURMONT et ROCHAIX. — Etudes expérimentales sur la vaccination antityphoïdique. (*A. Inst. Pasteur* 1917, — 187-208).
- COURMONT et DEVIC. — La leucocytose consécutive à la vaccination antityphoïdique (*Compte Rendu Acad. Sciences Paris*. Nov. 1916, p. 535).
- COURMONT et BARBAROUX. — Leucocytose et Polynucléaires dans la fièvre typhoïde. (*Compte Rendu Soc. Biol.*, 1900, p. 766 768).
- *Journal de Physiol. et Pathologie générale* 1900, p. 517-592, 13 tracés.
- COURMONT. — Signification des courbes leucocytaires chez les typhiques (*Journal Phys. et Path. gén.* 1900, p. 593 600).
- DI POGGIO. — Y perleucocitosi e tifo (*Rivista Medica*, Milano, 1919, p. 77-80).
- EVERARD et DEMOOR. — Modifications des globules blancs dans les maladies infectieuses. (*Soc. des Sciences Méd. nat.*, Bruxelles, 1892, p. 308).
- ETIENNE. (G.) — Réactions leucocytaires par l'argent colloïdal dans la pneumonie, notamment chez les vieillards. (*Arch. de Méd. exp.*, Paris, 1911, p. 151 215, 6 pl.).
- ERICSON (E.). — La leucocytose digestive. Sa valeur diagnostique. (*Th. Lille*, 1904).
- FEUILLIÉ. — Considérations sur la résistance globulaire. (*Compte rendu Soc. Biologie*, Paris, déc. 1908, p. 686.).

- FIESSINGER. — Protease des leucocytes. (*Traité du Sang*), Weinberg).
- FOIX (Ch.). — Activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant des tumeurs. (*Th. Paris*, 1911).
- Les crises leucocytaires. (*Journal Méd. français*, p. 250-255).
- FLOURENS. — Contribution à l'étude des leucocytes infectieuses. (*Th. de Paris*, 1906-07).
- GILBERT et WEINBERG. — *Traité du Sang*, 1913.
- GINDICANDREA. Ricerche ematologiche nella febbra tifoidea. (*Il policlinico*, Milano, 1903, p. 237).
- GUEMARD. — Contribution à l'étude des polyglobulies. (*Th. Bordeaux*, 1919).
- HAMMERSCHLAG. — Ueber den Rernbrau der eosinophilen leukozyten. (*Folia Hæmatol.*, Leipzig, 1919. (Teil 33-62, 1 pl.)
- JOLLY. — Les globules blancs du sang dans les états morbides. La leucocytose. (*Laboratoire d'Histol. du Collège de France*. Paris, 1902, p. 133).
- LAWENTHAL. — Globules blancs chez l'homme et les mammifères (*Journal de l'anatomie et Phys.*, Paris, 1909. p. 94-121).
- LINDSTROOM. — Sérum leucocytaire. Recherches expérimentales et thérapeutiques. (*Compte rendu Soc Biologie*, Paris).
- KROLUNITSKY. — Leucocytose digestive. (*Thèse Paris*, 1914).
- Leucocytolyse digestive. leucocytolyse psychique. (*Compte rendu Soc. de Biologie* 5 juillet à décembre 1913).
- MANOUKHINE. — Sur l'origine des leucocytolysines et des antileucocytolysines. (*Compte rendu Soc. Biologie*, décembre 1912).

MANOUKHINE. — Idem. (*Arch. Mal. cœur et vaisseaux*, n° 2, 1913).

— Sur les leucocytolysines et antileucocytolysines dans l'anaphylaxie. (*Compte rendu Soc. Biologie*, Mai 1913).

MANOUKHINE, FIESSENGER et KROLUNITSKY. — Actions des ferments métalliques sur les variations quantitatives des globules blancs et sur les leucocytolysines du sang. (*Revue Médecine*, n° 7, 1912).

MAROUCHNINE. — Sur la leucocytolyse. (*Rousski Vrach*, 1910, A. dans *Arch. Mal. cœur et vaisseaux*, 1911, p. 263).

MAURIAC. — Recherches sur les variations de la fragilité leucocytaire et leur pronostic au cours des maladies aiguës. (*A. de Médecine*, juillet 1916).

MAURIAC et CABOUAT. — Méthode d'évaluation de la fragilité leucocytaire. (*Compte rendu Soc. Biologie*, avril 1919).

MAURIAC et MOUREAU. — Recherches expérimentales sur la fragilité leucocytaire dans le choc anaphylactique. (*R. Biologique de Bordeaux, Compte rendu Soc. de Biologie*, avril 1920).

MÉRY et GIRARD. — Modifications de la leucocytose chez l'homme vacciné contre la fièvre typhoïde, vaccin T. A. B. (*Compte rendu Soc. de Biologie*, 1917, p. 140-142).

MOUREAU. — Recherches sur la fragilité leucocytaire. (*Thèse Bordeaux*, 1919).

ONIMUS. — Expériences sur les leucocytes. Diapédèse. Phagocytose. (*Journal d'Anatomie et de Physiol.*, Paris, 1913, p. 41-74.)

NOLF. — Les injections intra-veineuses de peptone dans les maladies infectieuses. (*Paris Médical*, février 1919.)

- PAPPENHEIM. — Leucocytes à l'état normal. Chimisme et fonctions, en *Traité du sang*, de Gilbert et Weinberg.
- PETTERSON. — Die Rolle der Leucocyten in dem Kampfe des Tierorganismus gegen die Infektion, *Centralblatt für Bakteriologie. Parasitenkunde*, Jena 1906,
- Sur les conditions de la Bactériémie provoquée par les substances leucocytaires chez l'animal, (*A. Inst. Pasteur*, 1918, p. 511-521.)
- PRAT. — Étude sur la leucocytose totale et polynucléaire dans l'immunisation expérimentale par la toxine diphtérique. (*Thèse Lyon*, 1901.)
- PERRET (Charles). — Contribution à l'étude de la leucocytose dans l'immunisation. (*Thèse Lyon*, 1907.)
- REITTERER. — Des Leucocytes et des Hématies. (*Journal d'Anat. et de Physiol.* Paris, 1912, p. 109-119. 3 pl.)
- REITTERER et LELIÈVRE (A.). — Origine, valeur et fonctions des leucocytes. (*J. d'Anat. et de Phys.* Paris, 1912, p. 14-44-493-227.)
- ROBIN (S.). — Les ferments métalliques et leur emploi en thérapeutique. (*J. des Praticiens*, 1911, p. 617.)
- RUSSO. — Étude ultramicroscopique du leucocyte humain. (*Bul. Soc. Méd. des hôp. Lyon*, mai 1910.)
- RICOZZI. — Modificazioni della formula leucocitoria e della resistenza organica di alcuni animali di tifo sotto l'influenza di un ormone vagatonico. (*Folia Medica*. Napoli, 1917, p. 480-487.)
- SABRAZES. — Les leucocytes à l'état pathologique. (*Traité du Sang*, G. et W.)
- SABRAZES et DUBOURG. — Pression sanguine et modifications des éléments du sang. (*Gaz. Sci. méd. Bordeaux*, juillet 1911.)

- SECOUSSE. — La fragilité leucocytaire dans le cours de certaines maladies. (*Th. Bordeaux*, 1913.)
- SPILLMAN et BRUNTZ. — Sur le rôle éliminateur des leucocytes. (*C. R. Soc. de biol.*, 1911, p. 489 491 ; *C. R. Acad. sciences*, janvier 1911.)
- WIDAL, ABRAHAMI, BRISSAUD. — A propos de l'utilisation des choes anaphylactiques. (*Bull. et Mém. de la Soc. Médicale des hôpitaux, Paris*, 1914.)
- WERIGO. — La Chimiotaxie négative des leucocytes et des phagocytes en général. (*Arch. Méd. exp. et d'Anat. path.*, n° 5, 1901.)
- ZAPPA. — Contribution à l'étude de la formule leucocytaire normale. (*Pathologica*, septembre 1920, p. 296.)
- ZINNSER. — Studies in hyperleucocytosis. (*Proc. Path. Soc. Phila.*, 1918, 8.)
- ZOJA. — Par quelles données peut-on évaluer, en clinique, la mesure suivant laquelle se détruisent et se forment les globules rouges et les leucocytes. (*Folia clinica Chimica et microscopica*, 4 décembre 1910.)
-

Vu et permis d'imprimer.
Montpellier, le 2 mars 1921.

Le Recteur,
Jules COULET.

Vu et approuvé.
Montpellier, le 2 mars 1921.

Le Doyen,
E. DERRIEN.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!
